

 12

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

 Anmeldenummer: 80105995.7

 Int. Cl.³: **C 07 C 175/00**

 Anmeldetag: 03.10.80

 Priorität: 28.11.79 CH 10581/79

 Veröffentlichungstag der Anmeldung:
 15.07.81 Patentblatt 81/28

 Benannte Vertragsstaaten:
 AT BE CH DE FR GB IT LI NL

 Anmelder: F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO.
 Aktiengesellschaft
 CH-4002 Basel(CH)

 Erfinder: Lukàc, Teodor
 Steinackerstrasse 44
 CH-4147 Aesch(CH)

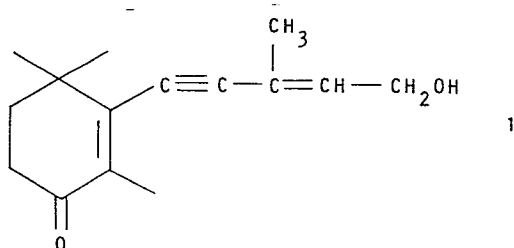
 Erfinder: Widmer, Erich, Dr.
 Mittelweg 47
 CH-4142 Münchenstein(CH)

 Erfinder: Zell, Reinhard, Dr.
 Im Zwären
 CH-4148 Rodersdorf(CH)

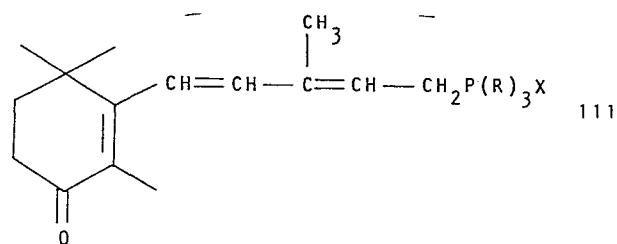
 Vertreter: Cottong, Norbert A. et al,
 Grenzacherstrasse 124 Postfach 3255
 CH-4002 Basel(CH)

 Verfahren zur Herstellung von Cyclohexenderivaten.

 Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Cyclohexenderivaten sowie von Canthaxanthin, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass man eine Verbindung der Formel

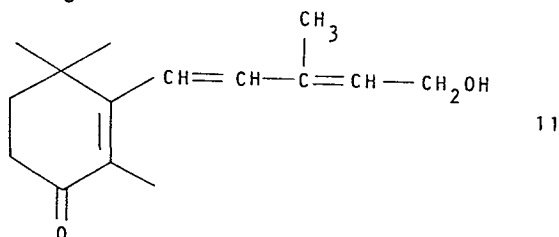


nach Ueberführung in ein Phosphoniumsalz der Formel



worin R Phenyl und X Chlor, Brom oder Jod bedeutet, in Canthaxanthin überführt.

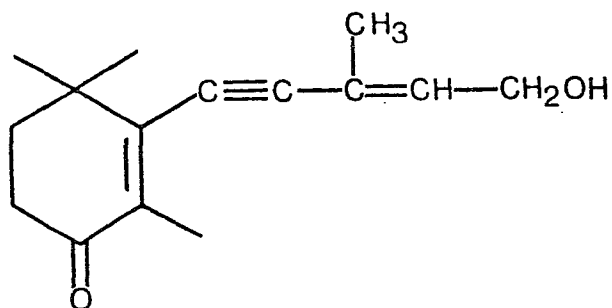
mittels Zink und einer Carbonsäure mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen, nämlich Ameisensäure, Essigsäure oder Propionsäure, hydriert und gewünschtenfalls die dabei erhaltene Verbindung der Formel



Verfahren zur Herstellung von Cyclohexenderivaten

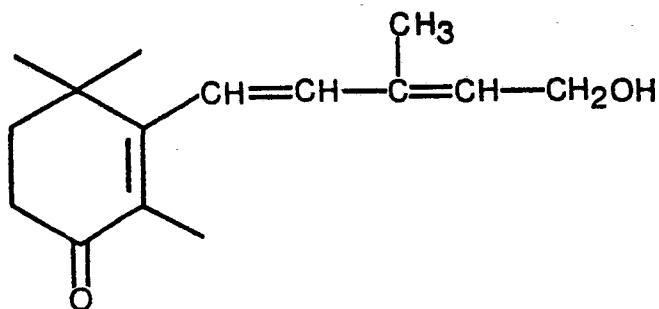
Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Cyclohexenderivaten, nämlich von Cyclohexenderivaten, welche als Zwischenprodukte für die Herstellung von Canthaxanthin geeignet sind, sowie ein
5 Verfahren zur Herstellung von Canthaxanthin selbst.

Das erfindungsgemässe Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel



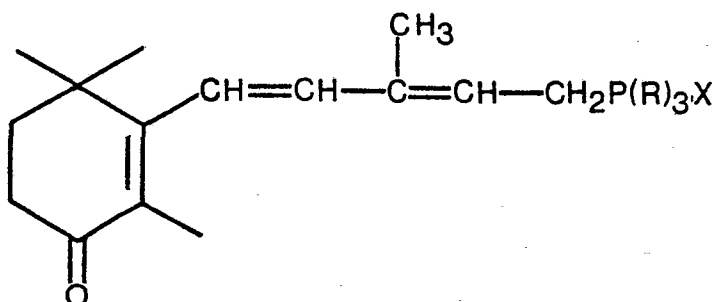
mittels Zink und einer Carbonsäure mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen, nämlich Ameisensäure, Essigsäure oder Propionsäure, hydriert und gewünschtenfalls die dabei erhaltene Verbindung der Formel
10

0031875



II

nach Ueberführung in ein Phosphoniumsalz der Formel



III

worin R Phenyl und X Chlor, Brom oder Jod bedeutet,
5 in Canthaxanthin überführt.

Der erste Schritt dieses Verfahrens, nämlich die
partielle Hydrierung der Verbindung der Formel I zur Ver-
bindung der Formel II, erfolgt, wie oben ausgeführt, mittels
Zink und einer Carbonsäure mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen,
10 nämlich Ameisensäure, Essigsäure oder Propionsäure.

Eine besonders zweckmässige Ausführungsform besteht
darin, dass man die Hydrierung mit Zink und Eisessig durch-
führt.

Hierbei wird zweckmässig in einem geeigneten organi-
15 schen Lösungsmittel, beispielsweise einem chlorierten
Kohlenwasserstoff, wie z.B. Methylenchlorid, gearbeitet.
Es ist jedoch auch möglich, die Hydrierung in Abwesenheit

eines derartigen Lösungsmittels durchzuführen, in welchem Falle dann die Säure selbst als Lösungsmittel dient.

Vorzugsweise verwendet man eine etwa 2%ige Lösung des Ausgangsmaterials der Formel I, bezogen auf das Gemisch von Lösungsmittel und Säure. Das Verhältnis von Lösungsmittel zu Säure, also beispielsweise das Verhältnis von Methylenchlorid zu Eisessig beträgt zweckmässig etwa 1:2 bis 1:2,5.

Zwecks vollständiger Durchführung der Partialhydrierung sollten Zink und Säure in mindestens stöchiometrischen Mengen in Bezug auf das Ausgangsmaterial der Formel I verwendet werden, jedoch ist die Verwendung eines Zink- und Säureüberschusses bevorzugt.

Das Zink wird zweckmässig in einer Menge von etwa 1-3 Grammatom, vorzugsweise 1,5 Grammatom pro Mol Ausgangsmaterial verwendet.

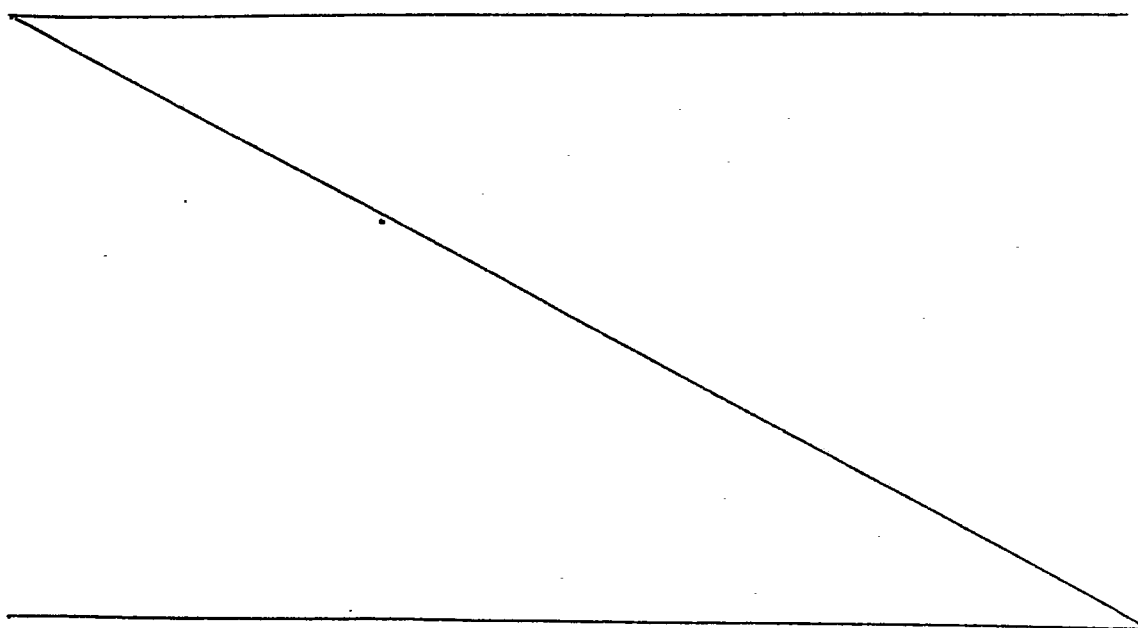
Die für die Hydrierung gewählte Reaktionstemperatur kann innerhalb eines weiten Temperaturbereiches liegen, beispielsweise zwischen etwa -20°C und etwa Raumtemperatur, wobei die Durchführung der Reaktion bei etwa 0°C bevorzugt ist.

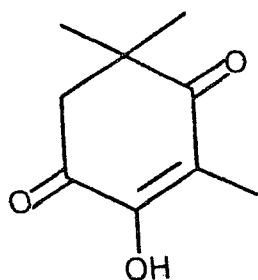
Bei der Ueberführung der Verbindung der Formel II in ein Phosphoniumsalz der Formel III, wird die Verbindung der Formel II vorerst in an sich bekannter Weise mittels eines Halogenwasserstoffs (Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff oder Jodwasserstoff) in wässriger Lösung (z.B. 48%, 63% oder 57%) halogeniert. Diese Halogenierung kann bei Temperaturen zwischen etwa -10°C und etwa $+10^{\circ}\text{C}$, vorzugsweise bei etwa 0°C , durchgeführt werden. Als Lösungsmittel verwendet man hierbei ein für derartige Halogenierungen geeignetes Lösungsmittel, beispielsweise einen chlorierten Kohlenwasserstoff, wie z.B. Methylenchlorid oder Chloroform.

Das so erhaltene Halogenid wird hierauf mit einem Triarylphosphin, insbesondere Triphenylphosphin, in an sich bekannter Weise in ein Phosponiumsalz der Formel III übergeführt, beispielsweise in Aethylacetat, vorzugs-
5 weise in einer inerten Gasatmosphäre und in Gegenwart eines Säure bindenden Mittels, z.B. eines Alkylenoxids, wie 1,2-Butylenoxid, zweckmässig bei Raumtemperatur oder etwas erhöhter Temperatur.

Bei der Herstellung von Canthaxanthin aus dem Phos-
10 phoniumsalz der Formel III wird letzteres mit dem Dialdehyd 2,7-Dimethyl-octatrien-(2,4,6)-dial-(1,8) umgesetzt, wobei man, ebenfalls zweckmässig in einem geeigneten Lösungsmittel, beispielsweise in Methylenchlorid oder Chloroform, und in Anwesenheit eines säurebindenden Mittels,
15 beispielsweise von 1,2-Butylenoxid oder Natriummethylat, arbeitet.

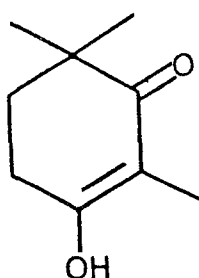
Die in dem erfindungsgemässen Verfahren als Ausgangsmaterial verwendete Verbindung der Formel I ist bekannt und kann nach bekannten Methoden hergestellt werden. Sie
20 kann jedoch auch dadurch erhalten werden, dass man eine Verbindung der Formel





IV

mittels Zink und einer Carbonsäure mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen, nämlich mit Ameisensäure, Essigsäure oder Propionsäure, zu einer Verbindung der Formel



V

reduziert, die freie Hydroxygruppe dieser Verbindung in eine geschützte Hydroxygruppe überführt und die so erhaltene Verbindung unter Bildung einer Verbindung der Formel I alkyliert.

- 10 Beim ersten Schritt dieses Verfahrens, der Reduktion der Verbindung der Formel IV, wird zweckmässig ebenfalls in einem geeigneten Lösungsmittel, insbesondere einem chlorierten Kohlenwasserstoff, z.B. Aethylenchlorid, gearbeitet. Auch hier kann jedoch in Abwesenheit eines sol-
15 chen Lösungsmittels gearbeitet werden, wobei dann die Säure selbst als Lösungsmittel fungiert. Zweckmässig wird das Ausgangsmaterial in einer Konzentration von etwa 5-15%, beispielsweise etwa 10%, verwendet. Das Zink kann beispielsweise in einer Menge von etwa 3 Grammatom pro Mol
20 Ausgangsmaterial verwendet werden. Zweckmässige Reaktionstemperaturen liegen zwischen etwa 45°C und 80°C, wobei eine Temperatur von etwa 75°C bevorzugt ist.

Eine besonders bevorzugte Ausführungsform besteht darin, das man die Reduktion mit Zink und Ameisensäure durchführt.

Das erhaltene Produkt stellt ein Tautomerengemisch
5 von 3-Hydroxy-2,6,6-trimethyl-2-cyclohexen-1-on (Verbindung V) und 3-Hydroxy-2,4,4-trimethyl-2-cyclohexen-1-on dar.

Hierauf wird die freie Hydroxygruppe der Verbindung der Formel V, beispielsweise durch Bildung eines Nieder-
10 alkyläthers, z.B. des Aethyläthers, in an sich bekannter Weise geschützt und der so erhaltene Aether mit einem geschützten 3-Methyl-2-penten-4-in, beispielsweise dem Aceton-methyl-(3-methyl-2-penten-4-iny)-acetal alkinyliert. Diese Alkinylierung wird zweckmässig in einem Lösungsmittel,
15 beispielsweise Tetrahydrofuran, unter Verwendung von Butyllithium in an sich bekannter Weise durchgeführt, wobei das primär gebildete Addukt sauer aufgearbeitet und zur Verbindung der Formel I hydrolysiert wird.

Die hierin enthaltenen Formeln sind ohne Berücksich-
20 tigung der cis/trans-Isomerie dargestellt. Vorzugsweise handelt es sich um all-trans-Verbindungen. Bei der Partialhydrierung der Formel I entsteht die Verbindung der Formel II überwiegend in der 7-cis-Form. Bei der Ueberführung der Verbindung der Formel II in das Phosphonium-
25 salz III entsteht dieses unter den beschriebenen Reaktionsbedingungen wie üblich in all-trans-Form.

Beispiel 1

In einem 2,5-Liter-Sulfierkolben, versehen mit Rührer, Thermometer, gefülltem Chlorcalciumrohr und einer Vorrichtung zur Inertbegasung werden unter Rühren und Begasung mit Argon 46,3 g 5-(2,6,6-Trimethyl-3-oxo-cyclohexen-1-yl)-3-methyl-2-trans-penten-4-in-1-ol in 1400 ml Methylenchlorid und 300 ml Essigsäure gelöst. Darauf wird mit einem Alkohol/Trockeneis-Kühlbad auf 0°C gekühlt und 23,0 g Zinkstaub zugegeben und unter Argon während 3 Stunden bei 0°C weiter gerührt.

10 Das noch kalte Reaktionsgemisch wird über eine Glas-sinternutsche filtriert und der Rückstand auf der Nutsche mit 2 Portionen zu je 100 ml, insgesamt also mit 200 ml, Methylenchlorid gewaschen.

Von vier 3-Liter-Scheidetrichtern (S₁-S₄) werden
15 S₁ mit 700 ml Eiswasser, S₂ und S₃ mit je 1000 ml, insgesamt also mit 2000 ml gesättigter Natriumbicarbonatlösung und S₄ mit 500 ml Wasser (entionisiert) beschickt. Nun werden das filtrierte Reaktionsgemisch und anschliessend zwei Portionen zu je 300 ml, insgesamt also 600 ml, Methylen-
20 chlorid der Reihe nach und unter jeweiligem kräftigem Schütteln durch die vier Scheidetrichter S₁-S₄ geschickt. Die organischen Phasen werden vereinigt, über 150 g Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Rotationsverdampfer am Wasserstrahlvakuum bei einer Badtemperatur von 50°C
25 bis zur Gewichtskonstanz eingedampft. Man erhält 46,9 g Rohprodukt in Form eines gelben Oels, welches nach Reinigung auf einer Chromatographiersäule (Kieselgel; Aether/n-Hexan) 37,1 g 3-(5-Hydroxy-3-methyl-1,3-pentadienyl)-2,4,4-trimethyl-2-cyclohexen-1-on ergibt.

30 10 g der so erhaltenen Substanz werden in 65 ml Methylenchlorid in einen 200-ml-Sulfierkolben, versehen mit Rührer, Thermometer, 25-ml-Tropftrichter mit Druck-

ausgleich und einer Vorrichtung zur Inertbegasung eingebracht; hierauf wird das Reaktionsgefäß mit Argon gespült und während der ganzen Reaktionsdauer unter leichtem Argondruck gehalten. Danach wird die Lösung mit einem Eisbad auf 0 bis 5°C gekühlt und anschliessend das Reaktionsgemisch bis zur Aufarbeitung in diesem Temperaturbereich gehalten.

So schnell es die Einhaltung dieser Reaktionstemperatur erlaubt, werden unter intensivem Rühren 13,0 ml Bromwasserstofflösung (63% in Wasser) zugetropft (in etwa 16 Minuten). Das Reaktionsgemisch wird dann noch während 20 Minuten nachgerührt.

Inzwischen werden ein 250-ml-Scheidetrichter (S_1) mit 110 ml 10-proz. Natriumchlorid und zwei weitere 250-ml-Scheidetrichter ($S_2 + S_3$) mit je 110 ml, insgesamt also mit 220 ml, 5-proz. Natriumbicarbonatlösung beschickt.

Zur Aufarbeitung werden nun das Reaktionsgemisch und anschliessend 45 ml Methylenchlorid der Reihe nach und unter jeweiligem Schütteln durch die drei Extraktionsgefässe S_1 - S_3 geschickt. Die beiden Methylenchloridphasen werden vereinigt, mit 0,4 ml 1,2-Butylenoxid versetzt, mit 20 g Natriumsulfat getrocknet, filtriert, mit 250 ml Aethylacetat nachgespült und das Filtrat im Rotationsverdampfer am Wasserstrahlvakuum bei einer Badtemperatur von 30°C auf ein Volumen von etwa 50 ml eingeengt. Das Partialvakuum im Rotationsverdampfer wird mit Stickstoff entspannt, das Konzentrat mit 250 ml Aethylacetat versetzt und, wie beschrieben, erneut auf ein Volumen von 100 ml eingeengt, mit Stickstoff begast und dann die so erhaltene Lösung von 3-(5-Brom-3-methyl-1-cis, 3-trans-pentadienyl)-2,4,4-trimethyl-2-cyclohexen-1-on direkt für die Darstellung des Phosphoniumsalzes weiter verwendet.

In einem 350-ml-Sulfierkolben, versehen mit Rührer, Thermometer, 100-ml-Tropftrichter mit Druckausgleich und einer Vorrichtung zur Inertbegasung wird eine Lösung von 13,0 g Triphenylphosphin und 0,4 ml 1,2-Butylenoxid in
5 130 ml Aethylacetat vorgelegt. Das Reaktionsgefäß wird während der ganzen Reaktionsdauer mit Argon begast.

Bei Raumtemperatur wird nun unter Rühren die nach den obigen Angaben erhaltene Lösung des 3-(5-Brom-3-methyl-1-cis, 3-trans-pentadienyl)-2,4,4-trimethyl-2-
10 cyclohexen-1-on im Verlaufe von 2 Stunden zugetropft.

Beim Auftreten der ersten Trübungserscheinungen im Reaktionsgemisch (nach etwa 10 Minuten) werden Impfkristalle zugesetzt. Das hellgelbe Phosphoniumsalz kristallisiert darauf laufend aus, und die Temperatur des Reaktionsgemisches steigt leicht (bis auf etwa 26°C) an. Nach
15 beendeter Zugabe des Bromides wird noch weitere 18 Stunden gerührt und dann das Produkt unter Stickstoff abgenutscht.
20

Das gelbliche Kristallisat wird unter Stickstoff auf der Nutsche 2mal mit je 60 ml Aethylacetat gewaschen und dann bei 50°C im Trockenschrank am Wasserstrahlvakuum
25 bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Man erhält 20,6 g [all-trans-3-Methyl-5-(2,6,6-trimethyl-3-oxo-1-cyclohexen-1-yl)-2,4-pentadienyl]-triphenylphosphoniumbromid.

In einem 350-ml-Sulfierkolben, versehen mit Rührer,
30 25-ml-Tropftrichter mit Druckausgleichrohr und einer Vorrichtung zur Inertbegasung, Thermometer und einem gefüllten Chlorcalciumrohr, werden unter Rühren und Argonbegasung in 105 ml Methylenchlorid, 20,6 g des nach den obigen Angaben erhaltenen Phosphoniumbromids und 2,8 g 2,7-Dimethyl-octatrien-(2,4,6)-dial-(1,8) gelöst. Die erhaltene Lösung wird unter fortgesetztem Rühren mit einem
35 Eisbad auf 0-5°C gekühlt und bei dieser Temperatur im

Verlaufe von 11 Minuten tropfweise mit 10,0 ml Natrium-methylatlösung (enthaltend 2,08 g NaOCH_3) versetzt.

Eine Stunde danach wird das Kühlbad entfernt und
5 zum Reaktionsgemisch werden 0,4 ml Essigsäure getropft.

Nachher wird das Chlorcalciumrohr durch einen Des-tillationsaufsatz mit absteigendem Liebig-Kühler ersetzt. Unter Erwärmen mit einem Oelbad (62°C) werden zuerst 19 ml
10 Methylenchlorid abdestilliert. Danach werden bei fort-gesetzter Destillation 127 ml Methanol in dem Masse durch den Tropftrichter zugetropft, dass das Volumen der Canthaxanthinlösung ungefähr konstant bleibt. Dabei kris-tallisiert das Canthaxanthin allmählich in metallisch-
15 glänzenden Kristallen aus. Gleichzeitig steigt die Dampf-temperatur von anfänglich 36°C langsam bis auf 63°C an (Oelbadtemperatur: 100°C ; Gesamtdestillat: 110 ml). Die so erhaltene Kristallsuspension wird noch heiss mit 12,7 ml
20 Wasser versetzt und anschliessend während 17 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Die Kristalle werden unter Argonbegasung abfiltriert und auf dem Filter 2mal mit je 40 ml 83-proz. Methanol gewaschen und gut abgepresst.

25

Das so erhaltene rohe Canthaxanthin kann erwünsch-tenfalls noch einer Isomerisierung (z.B. durch Erhitzen auf etwa 90°C während etwa 15 Stunden) und einer Reini-gung unterworfen werden, wobei man ein Produkt mit einem
30 Schmelzpunkt von $199-203^\circ\text{C}$ (nicht korr.) erhält.

Beispiel 2

Das gemäss Beispiel 1 als Ausgangsmaterial verwen-
35 dete 5-(2,6,6-Trimethyl-3-oxo-cyclohexen-1-yl)-3-methyl-2-trans-penten-4-in-1-ol kann wie folgt erhalten werden:

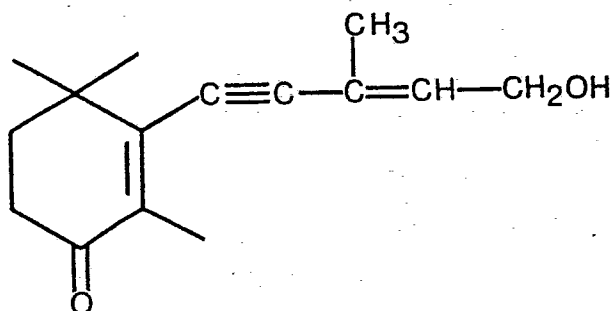
In einem 500 ml-Sulfierkolben, versehen mit Rührer, Kühlvorrichtung, Thermometer, Chlorcalciumrohr und einer Vorrichtung zum Arbeiten unter Inertgas, werden 16,8 g 2-Hydroxy-3,5,5-trimethyl-2-cyclohexen-1,4-dion, 100 ml Aethylenchlorid und 100 ml Ameisensäure eingebracht. Hier-
auf werden unter Rühren, portionsweise, innerhalb von 10 Minuten 26,2 g Zinkstaub zugegeben. Die Temperatur steigt hierbei von 15°C auf 28°C an. Anschliessend wird das Reaktionsgemisch mit einem Oelbad auf 75°C erwärmt
und bei dieser Temperatur während 5 1/2 Stunden belassen. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch auf 15°C abgekühlt und 10 Minuten lang gerührt. Hierauf wird das Reaktionsgemisch filtriert, der Zinkstaubrückstand am Filter 2mal mit je 150 ml Methylenchlorid gewaschen und
die organische Phase in einem 1-Liter-Scheidetrichter S₁ gespült und mit 200 ml gesättigter Natriumchloridlösung beschickt. Zwei weitere 1-Liter-Scheidetrichter S₂ und S₃ werden mit je 200 ml gesättigter Natriumchloridlösung beschickt. Durch die drei Scheidetrichter S₁-S₃ werden
der Reihe nach, jeweils unter guter Durchmischung, 2 Portionen zu je 300 ml Methylenchlorid geschickt. Die vereinigten organischen Phasen werden über 150 g Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Rotationsverdampfer am Wasserstrahlvakuum bei einer Badtemperatur
von 50°C bis zur Gewichtskonstanz eingedampft. Es werden 15,5 g hellgelbes, kristallines Rohprodukt erhalten, welches unter Erwärmen auf 65°C in 45 ml Diisopropyläther gelöst wird. Nach dem Abkühlen auf etwa 40°C wird während 18 Stunden bei -20°C stehengelassen. Die ausgefallenen weissen
Kristalle werden abfiltriert, am Filter 2mal mit je 20 ml Diisopropyläther (gekühlt auf -20°C) gewaschen und dann im Vakuumtrockenschrank bei 40°C bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Man erhält 14,9 g eines Produktes mit einem Schmelzpunkt von 113-115°C, welches ein Tautomerengemisch
von 3-Hydroxy-2,6,6-trimethyl-2-cyclohexen-1-on und 3-Hydroxy-2,4,4-trimethyl-2-cyclohexen-1-on darstellt.

15,4 g des so erhaltenen Tautomerengemisches in 150 ml Aceton werden zusammen mit 18,0 g Kaliumcarbonat in einen 350 ml Sulfierkolben eingebracht, welcher mit Rührer, Kühlvorrichtung, Chlorcalciumrohr und einer Vorrichtung
5 zum Arbeiten unter Inertgas versehen ist. Hierauf werden bei 20°C unter Rühren, innerhalb von etwa 5 Minuten 18,5 g Diäthylsulfat zugetropft. Anschliessend wird das Reaktionsgemisch auf einem Ölbad auf 56°C erwärmt und während 18 Stunden bei dieser Temperatur belassen. Zur Aufarbeitung
10 wird das Reaktionsgemisch auf 15°C abgekühlt und hierauf im Rotationsverdampfer am Wasserstrahlvakuum bei einer Badtemperatur von 50°C bis zur Gewichtskonstanz eingedampft. Der erhaltene gelbe Rückstand wird in 250 ml Wasser und 250 ml Methylenchlorid gelöst. Das so erhaltene Zweipha-
15 sengemisch wird in einen 1-Liter-Scheidetrichter S₁ gespült. Zwei weitere 1-Liter-Scheidetrichter S₂ und S₃ werden mit je 250 ml Wasser beschickt. Der Reihe nach und unter guter Durchmischung werden 2 Portionen zu je 250 ml Methylenchlorid durch die 3 Scheidetrichter S₁-S₃ geschickt. Die
20 vereinigten organischen Phasen werden über 150 g Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Rotationsverdampfer am Wasserstrahlvakuum bei einer Badtemperatur von 50°C bis zur Gewichtskonstanz eingedampft. Das so erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kiesel-
25 gel, Laufmittel n-Hexan/Aether) gereinigt, wobei man 12,7 g 3-Aethoxy-2,6,6-trimethyl-2-cyclohexen-1-on erhält. In einen 500 ml Sulfierkolben, versehen mit Rührer, Thermometer, Kühlvorrichtung, Chlorcalciumrohr, Tropftrichter mit Druckausgleich und einer Vorrichtung zur Inertbegasung
30 wird eine Lösung von 18,85 g Aceton-methyl-3-methyl-2-penten-4-ynyl-acetal in 135 ml Tetrahydrofuran eingebracht. Unter starkem Rühren und Begasung mit Argon wird die Temperatur im Reaktionsgefäss mit Hilfe eines Kühlbades (-20°C) auf -15°C gesenkt und es werden hierauf im Verlaufe
35 von 15 Minuten 66,6 ml einer 1,5M Butyllithiumlösung (6,4 g Butyllithium) derart zugetropft, dass die Temperatur des Reaktionsgemisches -7°C nicht übersteigt. Anschliessend

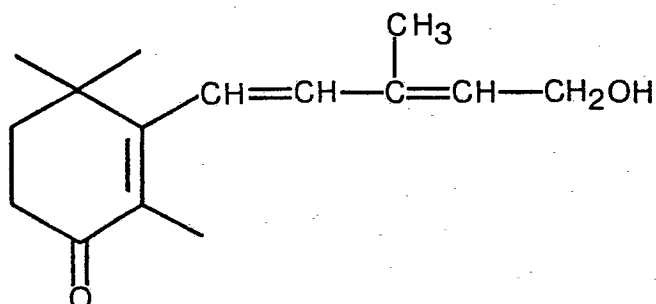
wird unter fortgesetztem Rühren und Begasung mit Argon im Verlaufe von 5 Minuten eine Lösung von 15,49 g des nach den obigen Angaben erhaltenen 3-Aethoxy-2,6,6-trimethyl-2-cyclohexen-1-on in 35 ml Tetrahydrofuran zugetropft. Die erhaltene hellgelbe, klare Lösung wird nach Entfernen des Kühlbades auf $+10^{\circ}\text{C}$ aufgewärmt, insgesamt während 3 1/2 Stunden bei dieser Temperatur reagieren gelassen und dann tropfenweise, unter erneutem Kühlen (-20°C) in dem Masse mit 75 ml 3N Schwefelfsäure versetzt, dass die Temperaturen des Reaktionsgemisches 0°C nicht übersteigt. Das so erhaltene zweiphasige Gemisch wird nach Entfernung des Kühlbades bei Raumtemperatur während 3 Stunden kräftig gerührt und dann in einen 1-Liter-Scheidetrichter S_1 gespült. Zwei weitere 1-Liter-Scheidetrichter S_2 und S_3 werden je mit 150 ml Aether beschickt und die wässrige Phase aus S_1 und anschliessend 3 Portionen zu je 100 ml gesättigter Natriumbicarbonatlösung der Reihe nach und unter jeweiligem Schütteln durch die 3 Scheidetrichter S_1 - S_3 geschickt. Die wässrigen Phasen werden verworfen, die organischen Phasen vereinigt, mit 100 g Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Rotationsverdampfer am Wasserstrahlvakuum bei einer Badtemperatur von 40°C bis zur Gewichtskonstanz eingeengt. Es werden 24,0 g eines hellgelben, kristallinen Rohproduktes erhalten, welches unter Erwärmen auf 65°C in 50 ml Diisopropyläther gelöst wird. Nach dem Abkühlen auf 55°C wird die erhaltene Lösung innerhalb einer Stunde auf Raumtemperatur abgekühlt und dann während weiteren 16 Stunden bei -20°C stehengelassen. Die erhaltenen zitronenfarbigen, nadelförmigen Kristalle werden unter Argonbegasung abfiltriert, auf dem Filter 2mal mit je 20 ml Diisopropyläther (gekühlt auf -20°C) gewaschen und dann im Vakuumtrockenschrank bei 40°C bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Man erhält hierbei 5-(2,6,6-Trimethyl-3-oxo-cyclohexen-1-yl)-3-methyl-2-trans-penten-4-in-1-ol mit einem Schmelzpunkt von $103,5^{\circ}\text{C}$ - $105,5^{\circ}\text{C}$.

Patentansprüche

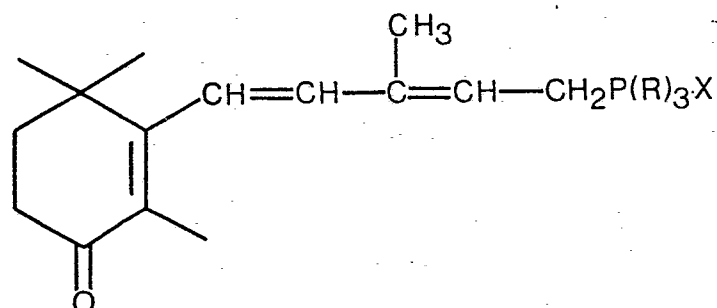
1. Verfahren zur Herstellung von Cyclohexenderiva-
ten, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung
der Formel



5 mittels Zink und einer Carbonsäure mit bis zu 3 Kohlen-
stoffatomen, nämlich Ameisensäure, Essigsäure oder Pro-
pionsäure, hydriert und gewünschtenfalls die dabei erhal-
tene Verbindung der Formel



10 nach Ueberführung in ein Phosphoniumsalz der Formel



worin R Phenyl und X Chlor, Brom oder Jod bedeutet,

in Canthaxanthin überführt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Hydrierung mit Zink und Essigsäure durchführt.



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

0031875

Nummer der Anmeldung

EP 80 10 5995.7

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. ³)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	betrifft Anspruch	
P,X	EP - A2 - 0 005 748 (F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO.) * Anspruch 8 *	1,2	C 07 C 175/00
A	US - A - 4 153 805 (HOFFMANN-LA ROCHE INC.)		
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. ³)
			C 07 C 175/00
			KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE
			X: von besonderer Bedeutung A: technologischer Hintergrund O: nichtschriftliche Offenbarung P: Zwischenliteratur T: der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E: kollidierende Anmeldung D: in der Anmeldung angeführtes Dokument L: aus andern Gründen angeführtes Dokument &: Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument
X	Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.		
Recherchenort Berlin		Abschlußdatum der Recherche 30-03-1981	Prüfer PHILLIPS